

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 07-163650
 (43) Date of publication of application : 27.06.1995

51) Int.CI.

A61L 25/00
 A61K 6/00
 C08G 75/14
 C09J181/04

21) Application number : 06-191153

(71) Applicant : IMEDEX

22) Date of filing : 21.07.1994

(72) Inventor : CONSTANCIS ALAIN
 SOULA GERARD
 TAYOT JEAN-LOUIS
 TIOLLIER JEROME

30) Priority

Priority number : 93 9308964 Priority date : 21.07.1993 Priority country : FR

i4) NEW SURGICAL ADHESIVE COMPOSITION

i7) Abstract:

URPOSE: To provide a surgical adhesive based on an nociuous organic com pound having biocompatibility and degradability by including an organic compound represented / a plurality of specific formulae having thiol groups or their derivatives, a carboxyl group, and a carbonyl group.

ONSTITUTION: An organic compound represented by rmula I, having at least two thiol groups or their derivatives, carboxyl group, and a carbonyl group, is contained in an lhesive composition for use in coupling living tissues gether and in coupling living tissue to a transplanted material. In the formula I, (x), (y), and (z) are 1 or 2, and R a hydrocarbon chain having one to fifty carbon atoms, eferably an alkyl chain, and further preferably an aliphatic ain having gone to ten carbon atoms, selected from the oups of R1 and R2 represented by formula II. R3, R4, R5, R6, d R7 are hydrogen or aliphatic and aromatic groups, eferably lower alkyl groups and aromatic groups, and further preferably groups selected from thin formula III.

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-163650

(43) 公開日 平成7年(1995)6月27日

(51) Int.Cl.⁶ 認別記号 庁内整理番号 F I 技術表示箇所
A 6 1 L 25/00 A 9051-4C
A 6 1 K 6/00
C 0 8 G 75/14 N T Y
C 0 9 J 181/04 J G J

審査請求 未請求 請求項の数15 FD (全 14 頁)

(21)出願番号 特願平6-191153
(22)出願日 平成6年(1994)7月21日
(31)優先権主張番号 9308964
(32)優先日 1993年7月21日
(33)優先権主張国 フランス(F.R.)

(71)出願人 594138093
イムデックス
フランス国 69630 シャボノスト ゾー
ン アンデュストリエル デ トロック
(番地なし)
(72)発明者 アラン コンスタンシス
フランス国 69008 リヨン リュ サン
ネストール 17
(72)発明者 ジエラール スーラ
フランス国 69330 メイジュー リュ
ヌンジェサー 33
(74)代理人 弁理士 越場 隆

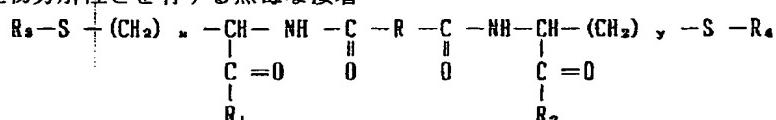
最終頁に鏡く

(54) 【発明の名称】 外科用の新規な接着剤組成物

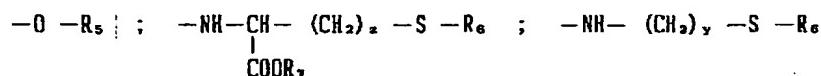
(57) 【要約】

性組成物・

【構成】 一般式〔化1〕で表される外科用、特に組織結合用の生体適合性と生物分解性とを有する無毒な接着



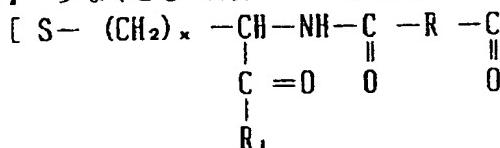
(ここで、 x 、 y 、 z は1または2であり、Rは1~50個の炭素原子を有する炭化水素であり、 R_1 と R_2 下記の群の中から選択され：



R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 および R_7 は水素または脂肪族および/または脂環族および/または芳香族の基である)

補整器あるいはインプラントの形をした請求項8または9に記載のバイオ材料。

【請求項11】 少なくとも一部分が一般式〔化8〕に



対応するポリマーで構成される請求項8~10のいずれ一項に記載のバイオ材料：

【化8】

(II)

(ここで、

n は1~100の数であり、

R_1 と R_2 は請求項1~4のいずれか一項に記載の定義を有し、

R は請求項5または6に記載の定義を有する)

【請求項12】 請求項8~10のいずれか一項に記載のポリマーを、少なくとも1つの架橋剤、好ましくはポリオールおよび/またはポリアミン、さらに好ましくはシスチンとその誘導体、単糖類とその水素化誘導体およびその他のポリオール(グリセロール)の中から選択される架橋剤を用いて架橋した架橋物を少なくとも一部分に有する請求項8~10のいずれか一項に記載のバイオ材料。

【請求項13】 請求項1~12のいずれか一項に記載の組成物、材料の少なくとも2つの混合物で構成されるバイオ材料。

【請求項14】 成分モノマーの平均SH数が2以上である請求項13に記載のバイオ材料。

【請求項15】 請求項1~7の少なくとも一項に記載の少なくとも1つの化合物および/またはポリマーおよび/または架橋物および/または組成物と、下記：

(1) 多糖類、例えばアミドン、セルロース、キトサン、デキストラン、ヒアルロン酸または硫酸コンドロイチン等のムコ多糖類、(2) 蛋白質、例えばコラーゲン、ゼラチン、アルブミン、グロブリン、(3) ポリアミノ酸、(4) ポリエステル(特に乳酸および/またはグリコール酸のポリエステル)、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリホスファゼン、(5) 脂質およびリン脂質のような生物高分子または生物分解性の合成または天然のポリマーとを組み合わせたことを特徴とする接着材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はカルボン酸ジアシッドと硫化アミノ酸またはその誘導体とを縮合させて得られる新規な接着剤組成物に関するものである。この組成物は反応性チオールSH基を有し、このチオールSH基が酸化されて生じるSS架橋によってポリマー(架橋性ポリマーまたは非架橋ポリマー)になる。

【0002】

【従来の技術】 生物分解性の合成ポリマーおよびオリゴマーは既に公知である。それらの多くは分解によって代

謝物質を生じる化合物の加水分解が可能な簡単なチーン(エステルまたはアミド)で構成されている。ヨーロッパ特許第0,332,530号にはクエン酸トリジン、シスタミン、シスチン等のジアミンとの縮合で得られるポリアミドからなる重合度が1000以下、好ましくは20~300の親水性ポリマーが記載されているが、このポリアミドはクエン酸の保護とこの保護を外す方法が難しいため実際に合成するのは困難である。このポリアミドは医薬の担体、縫合材、連結材、人工補整器(prostheses)材料や外科用接着剤として使用できる。

【0003】 質量が比較的大きいポリマー、例えば上記ヨーロッパ特許出願第0,332,530号に記載のようなポリマーはある種の用途では重要であるが、他の用途では反応性または重合性の基(プレポリマー)を有するモノマーまたはオリゴマーを用いるのが好ましい。すなわち、整形外科【骨埋込み(comblement osseux)、外科用セメント、生物接着剤等】や歯科外科(歯科用セメント等)の場合には、モノマーまたはプレポリマーが被修復組織内に容易に拡散し、間隙空間に侵入して、その場(in situ)で充填、凝集または接着能を有するポリマー鎖を生じることが重要である。

【0004】

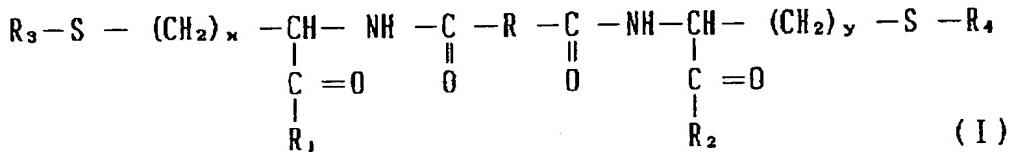
【発明が解決しようとする課題】 本発明の主な目的は生物適合性と生物分解性を有する無害な有機化合物をベースとした外科用接着剤を提供することにある。本発明の別の目的は生体組織内に容易に拡散できその場(in situ)でインビボ(in vivo)に重合して接着機能を十分に発揮するプレポリマーおよび/またはモノマーの形をした有機化合物を提供することにある。

【0005】

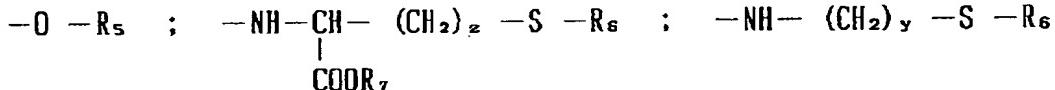
【課題を解決するための手段】 本発明の第1の対象は、少なくとも2つのチオール基またはその誘導体と、保護され又は保護されていないカルボキシル基および/またはカルボニル基とを有する有機化合物(I)を含むことを特徴とする外科用、特に生体組織間の結合および生体組織と移植したバイオ材料との結合に用いられる生物適合性と生物分解性のある無毒な接着性組成物にある。この有機化合物(I)は一般式〔化9〕で表される：

【0006】

【化9】



[ここで、x、y、zは1または2であり、Rは1~50個の炭素原子を有する炭化水素鎖、好ましくはアルキル鎖、さらに好ましくは1~10個の炭素原子を有する脂肪族鎖であり、R₁とR₂ [化10] の群の中から選択され:



R₃、R₄、R₅、R₆およびR₇は水素または脂肪族および/または脂環族および/または芳香族の基、好ましくは低級アルキル基および/または芳香族基、さらに



(ここで、φは芳香族環である)]

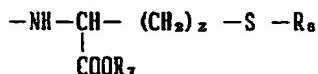
【0009】本明細書中では芳香族環をギリシャ文字φで単純化して表することにする。「低級アルキル」とは1~6個の炭素原子を含む基を表すものとする。上記【化9】に対応する生物学的化合物は、組織を構成する蛋白質(コラーゲン、エラスチン等)や糖蛋白の網状構造を通って容易に拡散することができるようするために、比較的低い分子量(2,000以下)を有するのが好ましい。これは接着剤の開発で重要な特性である。

【0010】本発明化合物の第1のサブグループは【化9】のR₁とR₂がOR₅のものである。そのR₃とR₄が水素の場合には、システイン基またはその誘導体に支持されたSH基を両端に有するオリゴマー(「ジSH」オリゴマー)になる。このSH基を互いに反応させてジスルフィド架橋を形成させることによって長い鎖とすることができます。この特性を利用して生物分解可能な繊維、フィルムまたは粘性溶液等の各種の接着性製品を製造することができる。このジSH化合物はカルボキシル基を有するので、他の分子(例えば天然高分子)との相互作用が期待でき、従って、接着性が向上する。また、このカルボキシル基によって親水性が与えられ、固定能力が向上する。

【0011】本発明化合物の典型的な第2のサブグループは【化9】のR₁が【化12】の基を表し、R₂は-O-R₅-を表すか、この逆のものである。

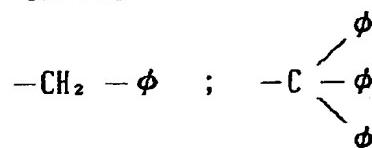
【0012】

【化12】



れ:
【0007】
【化10】

好ましくは【化11】の群の中から選択される基:
【0008】
【化11】

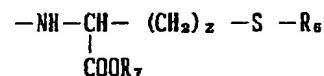


【0013】R₅とR₆が水素の場合、この化合物は「トリSH」オリゴマーとよぶことができ、各末端SH基がジスルフィド架橋を形成できるので、このオリゴマーは3次元的な架橋網を形成する。この架橋網は本発明化合物の接着性および生物分解性は損なわずに機械特性を向上させる。

【0014】本発明化合物の第3のサブグループは【化9】のR₁とR₂とが【化13】の基を表すものである。

【0015】

【化13】



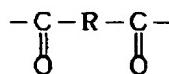
R₃、R₄およびR₆が水素の場合、この化合物は末端に4つのSH基を有するテトラオリゴマーとなる(「テトラSH」オリゴマー)。このオリゴマーの潜在的に増加した架橋点をバイオ材料の分野で有利に利用することができる。その性質は上記のジー、トリーSHオリゴマーの延長上にある。

【0016】【化9】の化合物中のシステイン性の基はシステイン自体(x、y、z=1)またはホモシステイン(x、y、z=2)にすることができる。これらはシステインまたはホモシステインから作ることもできる。

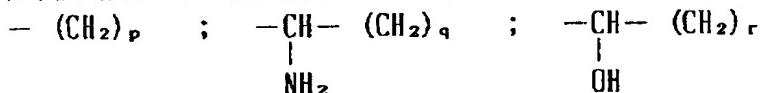
【化9】の化合物の下記【化14】の基:

【0017】

【化14】



を定義するRは置換されていてもよいアルキル鎖であり、ポリ酸（クエン酸は除く）、好ましくはジカルボン酸の残基である。このRは下記【化15】の基の残基の



[ここで、

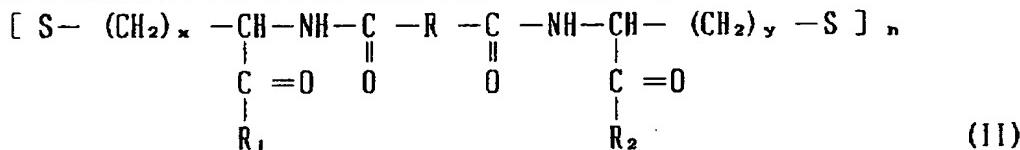
pはp≤5、好ましくは2（琥珀酸）または3（グルタル酸）

qはq≤5、好ましくは1（アスパラギン酸）または2（グルタミン酸）

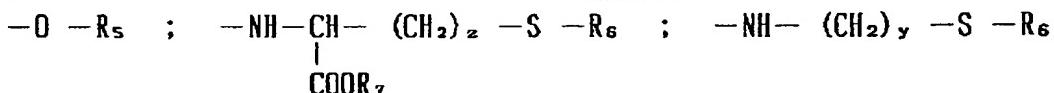
rはr≤5、好ましくは1（リンゴ酸）]。

【0019】Rは低分子量のポリ乳酸および/またはポリグリコールおよび/またはポリアミノ酸の鎖で構成することもできる。

【0020】本発明の各オリゴマーはSH基に起因する重合特性および/または架橋特性を有し（この重合および/または架橋を酸化剤の存在下で行うこともできる）、酸化によって得られる架橋または未架橋のポリマーは自然の代謝物（すなわち哺乳類の生体サイクルにとり入れることができる代謝物質）へ分解することができるバイオ材料として使用することができる。また、本發



[ここで、R₁とR₂は【化17】の基の中から選択される基であり、

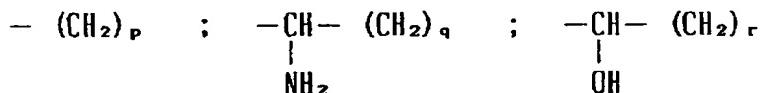
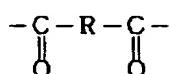


（ここで、R₅、R₆、R₇は水素または脂肪族および/または脂環族および/または芳香族の基、好ましくは低級アルキル基および/または芳香族基、さらに好まし

Rは【化16】中の下記【化19】の基：

【0026】

【化19】



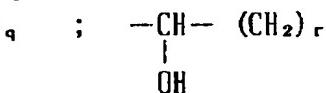
（ここで、

p≤5、好ましくは2または3

中から選択するのが好ましい：

【0018】

【化15】



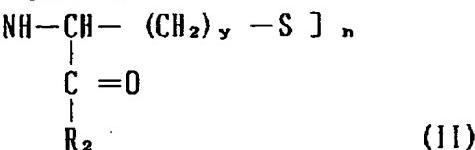
明のオリゴマーは哺乳類の生体組織内に容易に移入・侵入可能な寸法および構造にすることができる。従つて、本発明のオリゴマーは目標の生体部位まで簡単に接近してその場（in situ）で重合してポリマーの鎖および/または架橋物を形成することができる。

【0021】本発明のオリゴマーは本発明の組成物または接着材料の成分として用いることができる。また、本発明のオリゴマーのSHを酸化してジスルフィド架橋させる重合はインビトロ（in vitro）で行うことができる。フィルムまたは成形品にして接着性バイオ材料として使用することができる。

【0022】本発明の他の対象は、上記オリゴマーから製造可能な一般式【化16】に対応するポリマー（II）を含む接着性バイオ材料にある：

【0023】

【化16】



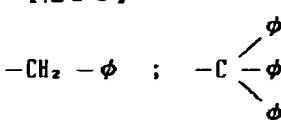
【0024】

【化17】

くは【化18】の基を表す）：

【0025】

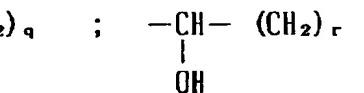
【化18】



がクエン酸以外のポリ酸、好ましくはジカルボン酸の一部、好ましくは下記【化20】の基の中から選択され：

【0027】

【化20】



q≤5、好ましくは1または2

r≤5、好ましくは1）

nは1～100、好ましくは2～50、特に好ましくは4～30の範囲の数、xとyは1または2である】

【0028】Rは低分子量のポリ乳酸および／またはポリグリコールおよび／またはポリアミノ酸の鎖で構成することもできる。このポリマーは琥珀酸とシステインとを結合させて得られる繰り返し単位を有するポリ硫化物であるのが好ましい。

【0029】これらのポリマーは架橋物(III)で構成される本発明の接着剤を製造するためのベースとして用いることができる。この場合の架橋は、少なくとも1つの架橋剤、例えば、好ましくはシスチン、リジン、シスタミンおよびこれらの誘導体、单糖類およびこれらの水素化誘導体と、その他のポリオール(グリセロール)の中から選択される架橋剤を用いたアミド化および／またはエステル化で行うことができる。本発明のさらに他の対象は、少なくとも1つの上記の架橋剤に由来する架橋を有する架橋物(III)を含む新規な接着性バイオ材料にある。本発明の上記対象物は全て同じ製造ラインで得られるので、本発明は、上記ポリマーまたは架橋物と上記定義の非固体生成物との混合物や上記ポリマーまたは架橋物を上記定義の非固体生成物で含浸した物を含めて、上記の対象物の少なくとも2つの混合物で構成される生物接着性の組成物を含むものであることは明らかである。

【0030】本発明の接着剤は生物適合性があり、バイオ材料の組成物に含めるのに適していることは明らかである。従って、本発明のさらに別の対象は少なくとも1つのオリゴマー(I)および／またはポリマー(II)および／または架橋物(III)および／または上記組成物と、生物高分子、生物分解性の合成または天然のポリペプチドとの混合物および／または組み合わせ物で形成される全ての接着性バイオ材料にある。生物高分子、生物分解性の合成または天然のポリペプチドとしては下記を挙げることができる：

- (1) 多糖類、例えばアミドン、セルロース、キトサン、デキストラン、ヒアルロン酸または硫酸コンドロイチン等のムコ多糖類
- (2) 蛋白質、例えばコラーゲン、ゼラチン、アルブミン、グロブリン
- (3) ポリアミノ酸
- (4) ポリエステル(特に乳酸および／またはグリコールのポリエステル)、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリホスファゼン
- (5) 脂質およびリン脂質

【0031】このこれら混合物および／または組み合わせ物では、上記生物高分子を本発明の対象物I、II、IIIおよび組成物を物理的および／または化学的に結合するのに用いることができる。本発明の接着性バイオ材料は固体を含めた任意の物理形態の接着剤または付着剤にすることができる。本発明の組成物は生体組織間の接合または生体組織と移植された生体材料の接合にインピトロ

またはインビボで使用することができる。この場合、生体組織は著しく水和されていてよい。

【0032】本発明の第1の実施例では、組成物は液体(例えは散布瓶またはスプレー容器に入れた溶液)または液体類似物(例えはゲルまたは極めて小寸法の粒子)の形をしている。この実施形態では、多機能モノマー(多SHおよび多COOH)が被接合生体組織内に拡散して接着する機能が使われる。接合を確実に行わせるために、上記モノマーの重合を促進する酸化剤を導入することができる。この酸化剤は例えは沃素、過酸化水素水、酸化酵素(オキシダーゼ)、純粋な酸素、さらには空気にすることができる。本発明組成物は、例え1つの容器内に接着組成物を入れ、別の容器に酸化剤を入れたキットの形にすることができる。

【0033】2つの被接合表面を互いに押圧して生体組織間を接合する場合または生体組織と移植したバイオ材料との間を接合する場合には、少なくとも1方の被接合表面に本発明組成物および／または酸化剤を、これらの被接合表面が互いに押付けられた時に酸化剤によって組成物の重合が開始するような状態で塗布または拡散させる。例え、組成物を1方の被接合表面に塗布し、酸化剤を他方の被接合表面に塗布したり、先ず、酸化剤のみを1方または両方の被接合表面に塗布した後に組成物を2つの生体組織間に塗布することができる。また、例えは複式注射器やその他の瞬間混合装置を用いて、使用時またはその直前に組成物と酸化剤とを混合することができる。被接合表面に塗布する方法と順序は任意で、要は、酸化剤と組成物とが2つの被接合表面の所にしっかりと接触すればよく、好ましくは組成物および／または酸化剤が表面から組織内部まで拡散できるようにする。

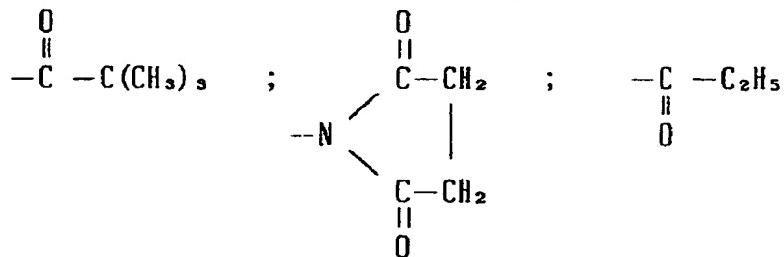
【0034】本発明の別の実施例では組成物が固体の形をしており、その幾何的形状は種々で、例えはフィルム、テキスタイル、スポンジ、パッチ、その他任意の形態にすることができる。組成物が固体であるこの実施例では本発明の有機化合物は接着特性を有する【化16】のポリマーであるのが好ましい。本発明組成物をバイオ材料、好ましくは吸収性のバイオ材料と組み合せて、表面にまたは内部に本発明の接着性組成物を有する複合バイオ材料にすることもできる。この場合には、組成物をバイオ材料の製造時に入れるか、含浸、塗布、その他任意の方法でバイオ材料内または上に存在させる。

【0035】本発明の組成物を結合したバイオ材料は生物吸収可能な担体(vecteur)、例えはコラーゲンのみで形成することができる。この場合には任意の物理形状、例えは懸濁液、超微粉末、ゲル、フィルム、スポンジ、パッチにして組成物と一緒に生体組織間に塗布する複合バイオ材料にすることもできる。また、別の実施例では、人工補整器(protheses)や持続性のある要素、例えは充填材料の形のバイオ材料と本発明の組成物とを組み合わせて、生体組織に取付けることができる。これらの

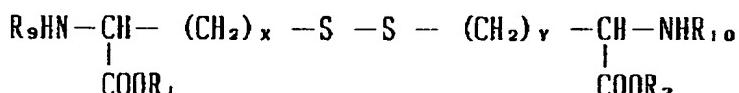
複合バイオ材料は酸化剤と一緒に生体組織の内部または生体組織間に取付けることができる。

【0036】また、本発明組成物を含まず、表面上にまたは内部に本発明組成物と反応する酸化剤を有するバイオ材料も本発明に含まれる。この場合には、例えば液体またはゲル状の組成物をバイオ材料に塗布するか、バイオ材料が押圧される生体組織の表面に塗布し、酸化剤と組成物との間に反応を起させて接着を行う。本発明の接着性組成物と組み合わせて完全な接着性バイオ材料を形成するのに用いる非接着性バイオ材料は、生物適合性のある任意の材料、好ましくはコラーゲンで構成するか、コラーゲンを含むことができる。しかし、重要な変形実施例では、バイオ材料の全部または一部を(II)のポリマー（接着性でも非接着性でもよい）または架橋物(III)で構成し、これらに本発明組成物または接着剤を（混合、その他任意の手段で）組み合せたものにすることができる。(II)のポリマーは接着性官能基をほとんどまたは全く残さないような条件で重合することができる。

【0037】接着性の生成物(I)、(II)および(III)は
フランス企業：フランメル テクノロジー社 (FLAMEL TEC



Rは1~50個の炭素原子を有する炭化水素、好ましくはアルキル鎖であり、より好ましくは1~10個の炭素原子を有する脂肪族鎖である]



(ここで、R₁とR₂は上記と同じ意味を有し、R₉とR₁₀は水素、脂肪族基、好ましくはアルキル基、さらに好ましくは水素の中から選択され、互いに同一でも異なってもよい、xとyは1または2である)

b) 得られたポリマーの還元とその後加工。

【0042】実際には、反応物Aとしては酸ハロゲン化物、例えば、酸塩化物を用い、反応物Bとしはシスティン的特性を有する化合物（アルキル基R₁とR₂、好ましくメチル基でエステル化されたもの）を用いることができる。式(II)のポリマーは2つの重縮合法、溶液重縮合と界面重縮合とで作ることができる。これらの方法については下記実施例で詳細に説明する。ポリマーが得られたら、ポリマーに付いているエステル基を加水分解する。この加水分解はポリマーのエステル基以外の基を保護するために弱アルカリ性の水中で行う（鹹化）。

【0043】上記方法の第1の変形例は、ポリマー（エ

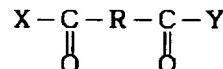
HNOLOGIES SA）が公開した反応方式で製造できる。この反応方式の第1段階では式(II)に対応するポリマーを製造し、それから(1)の化合物を作り、それから再度ポリマー(II)を作るか、架橋物(III)にする。

【0038】この反応の好ましい製造工程は下記aとbで構成される：

a) 【化21】の反応物Aと【化23】の反応物Bとの間の重縮合：

【0039】

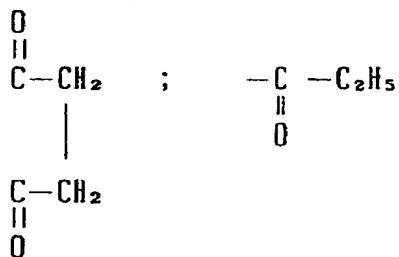
【化21】



[ここで、XとYはハロゲン、好ましくは塩素であるか、-OR₈基（ここで、R₈は水素あるいは脂環式基または脂肪族基であり、好ましくは【化22】の中から選択される）であり、互いに同一でも異なっていてもよく、

【0040】

【化22】



【0041】

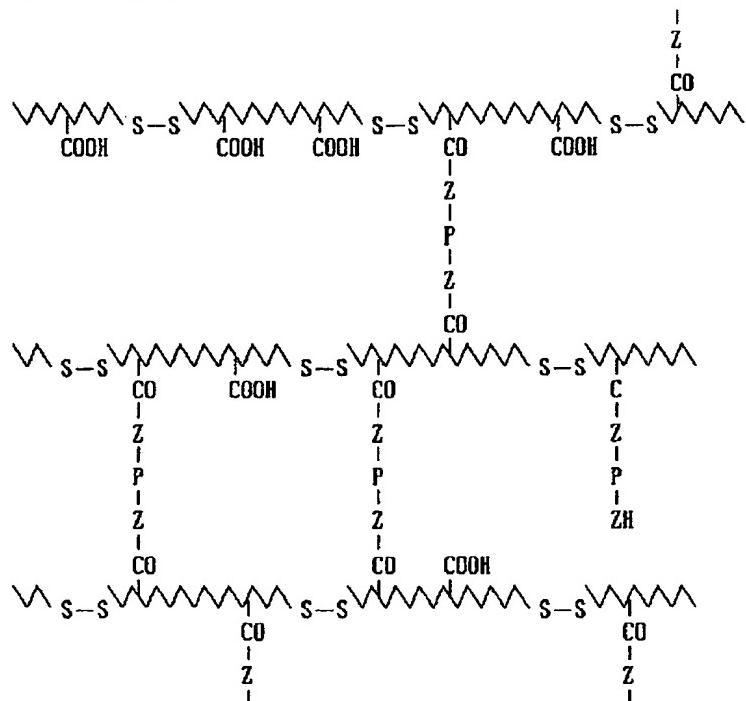
【化23】

ステル基を加水分解したものでもしないものでもよい）のジスルフィド架橋を還元して、末端にSH基を有する2官能オリゴマーを作る方法である。ここで用いる還元法は従来のものであり、例えば、METHOD IN ENZYMOLOGY、第143巻の「硫黄と硫黄アミノ酸」、W.B.JAKOBY、O.W.GRIFFITH、Academic Press Inc., Orlando (1980)に記載の方法を用いることができる。

【0044】上記方法の第2の変形例は鹹化を部分的または完全に行ったポリマーを架橋させる方法である。このポリマーは重縮合物そのものか、第1の変形例の方法で還元したもの（ジSHの2官能オリゴマーに対応）に作ることができる。架橋は少なくとも1種の架橋剤を用いて、好ましくはカップリング剤の存在下で行う。架橋剤は少なくとも1つの結合-S-S-を有するジオールまたはジアミン、例えばシスチンジアルキルエステル（メチルまたはエチル）が好ましい。カップリング架橋

剤はエチルジアミノプロピルカルボジイミド(EDC)またはカルボニルジイミダゾール(CDI)にするのが好ましい。架橋率はポリマーの酸基の数に対して架橋剤の使用量を変えることによって調節することができる。架橋剤の濃度は下記の比で定義される:

架橋剤の官能基NH₂、OH・・・の数／ポリマーのC



(ここで、ZはOまたはNHである)この構造での-Z-P-Z-はポリオール(Z=O):HO-P-OHに由来する架橋か、ポリアミド(Z=NH):H₂N-P-NH₂に由来する架橋である。この架橋物の還元はジチオトレイトールまたはトリプチルホスフィンの存在下で行うことができる。得られるものは-SH基基数が異なる複数の分子の混合物である。これらの分子は単離でき、凍結乾燥で0℃以下の温度で窒素下で保存することができる。次に、弱酸化条件下でジスルフィド架橋を再形成すれば、(III)に類似の架橋物にすることができる。

【0046】架橋剤としてシスタミンまたはシスチンまたはホモシスチンのエステルを選択した場合、架橋物(I II)の基Pもジスルフィド架橋を有し、この架橋物を還元すると主として【化9】のジ、トリおよびテトラ-SHの分子で構成される混合物になる。

【0047】上記の2つの変形例に共通な最後の段階は、前段階で得られたSHオリゴマーを酸化してジスルフィド架橋を(再)形成し、ポリマー、特に(II)のポリマーおよび/または架橋物(III)にする段階である。この酸化は少なくとも1つの酸化系、好ましくは例えれば沃素および/またはその誘導体および/または過酸化水素を含む酸化系または酵素系の存在下か、電気化学的または空気で直接行うことができる。

OOH官能基の数

この比は0.01~1の範囲にある。得られる架橋物(III)は下記【式24】で概念的に表すことができよう。

【0045】

【化24】

【0048】本発明のさらに別の対象は上記(I)および/または(II)および/または(III)の少なくとも2つの混合物で形成される任意の接着性組成物にある。特に重要な組成物はオリゴマー(I)の混合物である。これを再酸化すると上記のバイオ材料、ゲル、被覆剤、マルチ-SHになる。再酸化された化合物は用途に関連したいくつかの機械的特性を有する必要がある。機械的特性は主として形成された架橋網の構造と、オリゴマーの多官能基、特にマルチ-SHの架橋程度で決まる。理論的には、SHの平均官能基数が2以上であるマルチ-SHの組成物は不溶性の架橋物になる。上記のSHの平均官能基数「F(平均)」は下記の【式1】で定義される:

【0049】【式1】: F(平均)=1分子当たりのSH基数=A/B

(ここで、

$$A = 1 \times \text{モノ-SH分子の数} + 2 \times \text{ジ-SH分子の数} + 3 \times \text{トリ-SH分子の数} + 4 \times \text{テトラ-SH分子の数}, \\ B = \text{モノ-SH分子の数} + \text{ジ-SH分子の数} + \text{トリ-SH分子の数} + \text{テトラ-SH分子の数}$$

【0050】分子間反応によって架橋点が消費されることによって架橋網の形成が妨害される危険性を考慮に入れると、オリゴマー混合物のF(平均)を約2.1~2.5にして架橋網を確実に形成するのが好ましい。一般に、F(平均)が大きくなると架橋物の弾性および膨張性

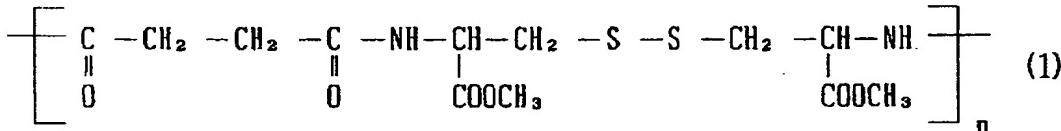
(ゲル的性質)が小さくなる。上記の好ましい平均官能基数(例えば2.3)は直接法または間接法で得られる。

【0051】直接法では、ジ-SHに対するモノ-SHの相対比率を予測するために、シスチンジメチルエステル等の架橋剤を適量用いて長さの分かっている直鎖の重総合物を架橋する。得られた架橋物を還元して所望のF(平均)に近いモノ、ジ、トリ、テトラSHの混合物にする。しかし、架橋剤の全反応性とSS架橋の全還元数を知る必要がある。

【0052】間接法では理論的なF(平均)、例えば3に近いF(平均)を目標にして直鎖ポリマーに上架橋し(sur-reticular)、架橋物を還元し、定量でF(平均)を測定し、直鎖重総合物の還元で2に近いモノおよびジ-SHの混合物を作り、2つの組成物を所望比率で混合して所望の最適特性に対応するF(平均)を得る。

【0053】ゲルの形成が必要なバイオ材料の用途では、F(平均)が2以上、好ましくは2.6以下、より好ましくは2.3以下の組成物すなわちオリゴマー混合物を出発原料にするのが好ましいであろう。より硬い接着性バイオ材料では、F(平均)を2.3以上、好ましくは2.5以上にするのが好ましいであろう。

【0054】上記のオリゴマー(I)、ポリマー(II)、特に架橋体(III)は直接毒も間接毒も全く示さない化合物である。すなわち、これらは発癌性、催奇形性、免疫原性ではなく、突然変異原でもない。これらは完全に生物分解性である。すなわち、ヒトまたは動物の代謝系路



25g(0.073mol)のシスチンジメチルエステル塩酸と、400mlのDMAcとを容量1リットルの反応装置に入れ、次いで、41.2ml(0.293mol)のトリエチルアミンを添加する。蒸留したばかりの塩化スクシニル8.1mlをDMAc100mlに希釈したもの添加フラスコを介して反応混合物へ添加する。反応混合物を24時間室温で攪拌する。沈殿したトリエチルアンモニウム塩を濾過で除去した後、反応混合物を水5リットルの中で沈殿させる。ポリマーを濾過によって回収し、真空オーブンで乾燥すると、白色(僅かにピンクがかった)粉末13gが得られる。¹H NMR(重水素化したトリフルオロ酢酸(TFA)中)とIRスペクトルとは一致した。モル質量(DMAcで立体配置除外クロマトグラフィ(SEC)で測定し、ポリスチレン当量で表示)は下記の通り:

$$M_w = 6,200, M_n = 9,600$$

【0058】実施例2

シスチンジメチルエステル塩酸と塩化スクシニルとの水/トルエン界面重総合によるポリマー(I)の合成
25g(0.073mol)の塩酸シスチンジメチルエステルと、

(特にクレブズ(Krebs)回路)に完全に組み込まれる化合物で構成され、これらの化合物の分解生成物は完全に許容される。特に、オリゴマー(I)は低い分子量(1,000Da未満)を有するので生体組織内部に拡散でき、そこで重合および/または架橋できるという点に注目したい。このオリゴマー(I)が糖蛋白質と一緒に形成する結合は硬い接着結合になる。

【0055】還元した形や酸化系と組み合せた形の本発明化合物および/またはその混合物は、接着性バイオ材料または生物学的糊として極めて好都合である。これらの成分も本発明の範囲に含まれる。これらの成分を酸化したものはジスルフィド架橋を所々に有する接着性の架橋網を有し、その機械特性および生物特性は変えることができる。本発明はのさらに別の対象は、上記(I)、(II)または(III)を用いた生物適合性と生物分解性とを有する無毒な外科用の接着性組成物にある。

【0056】以下、本発明の各種接着剤の特性と、接着性組成物を含む本発明製品の構造および製造方法を示す実施例1~20を説明する。

【実施例】実施例1

ジメチルアセタミド(DMAC)中のシスチンジメチルエステル塩酸と塩化スクシニルとの溶液重総合によるポリマー(I)の合成

【0057】

【化25】

200mlのDMAcとを容量1リットルの反応装置に入れ。次に、31.06g(0.293mol)を無水炭酸ナトリウムを添加し、トルエン100mlを添加してプレエマルジョンを形成する。蒸留したばかりの塩化スクシニル8.1mlをトルエン100ml中に希釈したもの添加フラスコを介して反応混合物に添加する。次に、反応混合物を4時間室温で攪拌する。反応中に沈殿したポリマーを濾過で回収し、アセトン、次に水で洗浄する。真空オーブンで乾燥させると、白色(僅かにピンクがかった)粉末14gが得られる。¹H NMRスペクトル(TFA中)とIRスペクトルとは実施例1のポリマーで得られたスペクトルと類似している。モル質量(DMAc中SECで測定しポリスチレン当量で表示)は下記の通り:

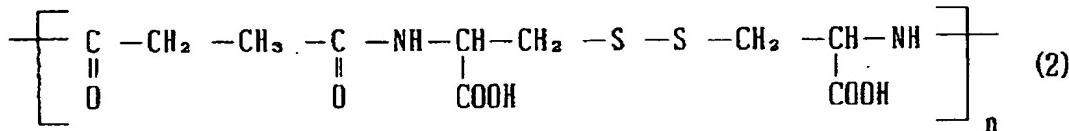
$$M_w = 5,700, M_n = 11,500$$

【0059】実施例3

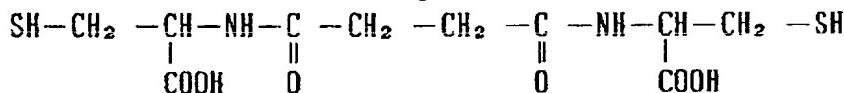
ポリマー(I)のエステル基の加水分解:ポリマー(2)の調製

【0060】

【化26】



溶液重縮合または界面重縮合で得られたポリマー(1) 5 g を水 1 リットル中に懸濁する。1 M ソーダで pH を 1.0.5 に調整し、加水分解中この値に維持する。溶液が透明になった時にソーダの添加を止める。溶液を酸性イオン交換樹脂で pH 3 以下になるまで酸性化する。溶液を濃縮し、冷凍し、凍結乾燥すると白色粉末 4.6 g が得られる。¹H NMR スペクトル (TFA 中および D₂O



3 g のポリマー(2) と、2.87 g のジチオトレイイトール (dithiothreitol、DTT) を窒素雰囲気下で水 70ml 中に溶解させる。1 M ソーダを添加して pH 8.5 に調節し、溶液を 3 時間窒素泡下で攪拌する。混合物を酢酸エチル 100ml で 2 回抽出する。次に、水相を酸性イオン交換樹脂によって酸性化し、過剰アセトン中で沈殿させる。得られた付着性沈殿物を再度最小限の水に溶解させ、アセトン中で再沈殿させる。最後に水に再度溶解し、凍結乾燥するき僅かに黄色がかった生成物 2 g が回収される。得られた ¹H NMR スペクトル (D₂O 中) は式(3) [化 2.7] と一致し、カルボキシル基はイオン化されている。

【0063】実施例 5

トリ (N-ブチル) ホスフィンによるポリマー(2) の還元：分子(3) の調製

2.4 g のポリマー(2) を窒素雰囲気下で水 30ml 中に溶解させる。次に、予め脱気したメタノール 120ml を添加する。次に、トリ (n-ブチル) ホスフィン 2ml を反応混合物に注入する。3 時間反応させた後、回転式蒸発器を使用してメタノールを蒸発させる。残った水溶液に水 50ml を再度添加した後、酢酸エチル 200ml で 2 回抽出する。次に、実施例 4 に記載の方法で水溶液を酸性化し、アセトン中で沈殿させる。D₂O 中で得られた ¹H NMR スペクトルは実施例 4 で得られたものと同じである。

【0064】実施例 6

シスチンジメチルエステルによるポリマー(2) の架橋

5 g のポリマー(2) と、5.3 g のシスチンジメチルエステル塩酸とを水 100ml 中に溶解させる。6 g の N-ジメチルアミノプロピルと、N'-エチルカルボジイミド (EDC) を水 5ml 中に溶解させ、すぐに反応混合物に添加する。反応を 3 時間後に停止させ、水 200ml を添加する。沈殿物を濾過によって回収し、水で数回洗浄し、真空オーブンで乾燥させる。

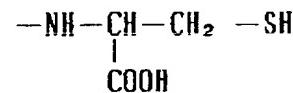
中) と IR スペクトルとは一致し、エステル基が完全に加水分解されたことが確認された。

【0061】実施例 4

ジチオトレイイトールによるポリマー(2) の還元：分子(3) の調製

【0062】

【化 2.7】



(3)

D C) を水 5ml 中に溶解し、すぐに反応混合物に添加する。混合物は直ちに濃い赤色に着色し、数秒後には、桃色の沈殿物が生成する。反応を 3 時間後に停止させ、水 200ml を添加する。沈殿物を濾過して回収し、水で数回洗浄し、真空オーブンで乾燥させる。

【0065】実施例 7

シスチンジメチルエステルによるポリマー(2) の架橋

5 g のポリマー(2) と、5.73 g のシスチンジメチルエステル塩酸とを水 100ml 中に溶解させる。6 g の N-ジメチルアミノプロピルと、N'-エチルカルボジイミド (EDC) を水 5ml 中に溶解させ、すぐに反応混合物に添加する。反応を 3 時間後に停止させ、水 200ml を添加する。沈殿物を濾過によって回収し、水で数回洗浄し、真空オーブンで乾燥する。

【0066】実施例 8

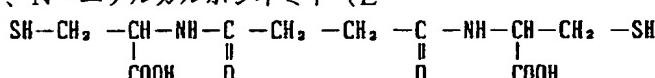
実施例 6 の架橋ポリマーのジチオトレイイトールによる還元

実施例 7 の架橋されたポリマー 1 g と、ジチオトレイイトール 1.1 g とを予め窒素流でバージした水 50ml 中に溶解させる。1 M ソーダで pH を 9.5 に調節すると反応混合物は透明になる。反応を 1 時間後に停止する。酢酸エチル 50ml で 6 回抽出した後、イオン交換樹脂によって水溶液を pH 5 まで酸性化し、酢酸エチル 50ml で 2 回再抽出した後、凍結乾燥する。得られた生成物は主として下記分子 (3)、(4) および(5) [化 2.8] [化 2.9]

[化 3.0] の混合物である：

【0067】

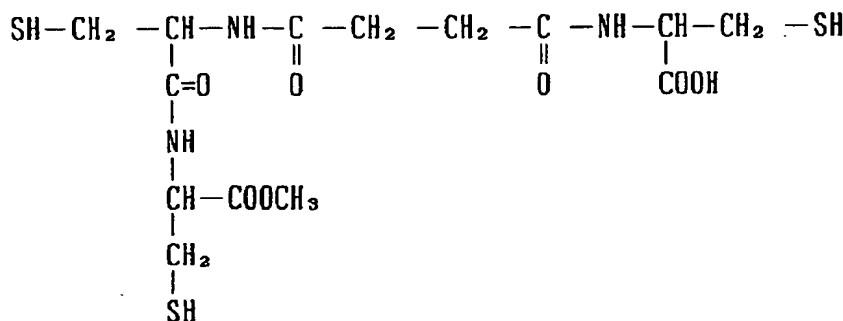
【化 2.8】



(3)

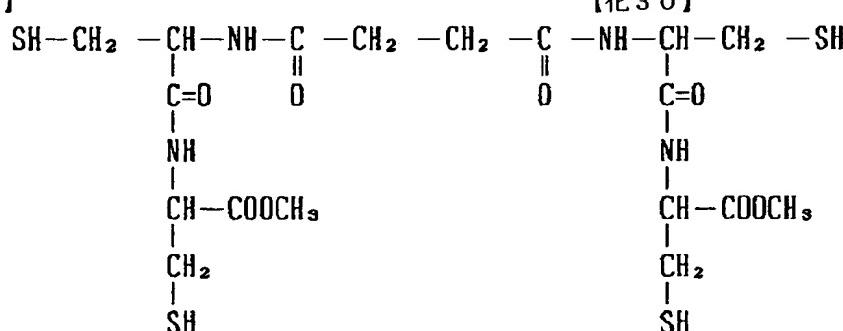
【0068】

【化 2.9】



(4)

【0069】



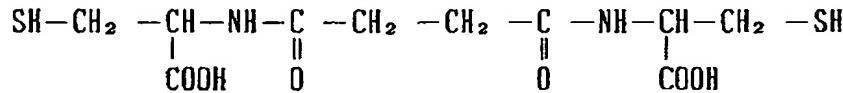
(5)

カルボキシル基はイオン化された形 ($-\text{COO}^-$ 、 N^+) をしている。pH < 3 では混合物は完全には可溶性ではなくなる。

【0070】実施例9

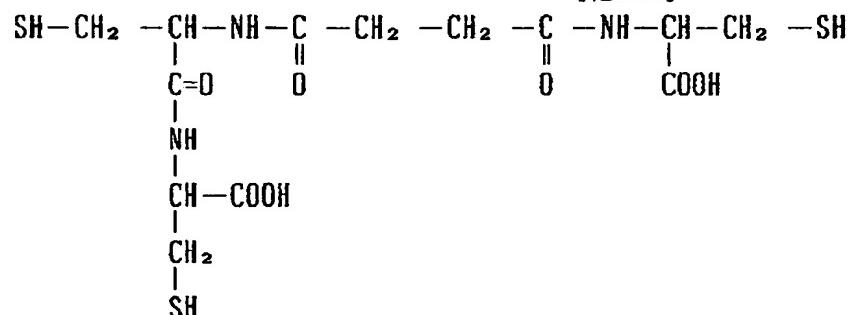
実施例6の架橋ポリマーのジチオトレイトルによる還元：得られた生成物のエステル基の加水分解

実施例8に記載の方法で反応させるが、還元溶液は24時間35°CでpHを9.5に維持する。酢酸エチル50mlで6回



(3)

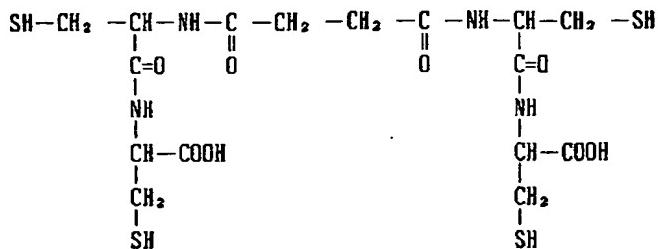
【0072】



(6)

【0073】

【化32】



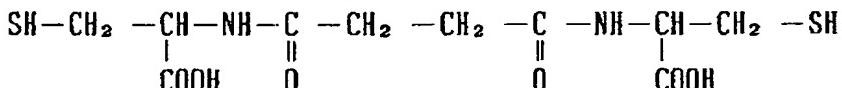
(7)

カルボキシル基はイオン化された形 ($-\text{COO}^-$ 、 N^+) をしている。混合物をイオン交換樹脂を通過させると酸性化できる (pH=2.5まで)。この場合、水への可溶性は保持される。

【0074】実施例10

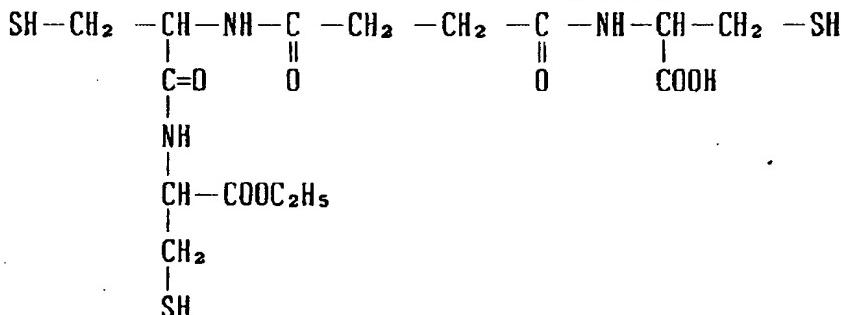
実施例7の架橋ポリマーのジチオトレイトルによる還元

実施例7の架橋されたポリマー1gと、ジチオトレイトル1.1gとを予め窒素流でバージした水50ml中に溶



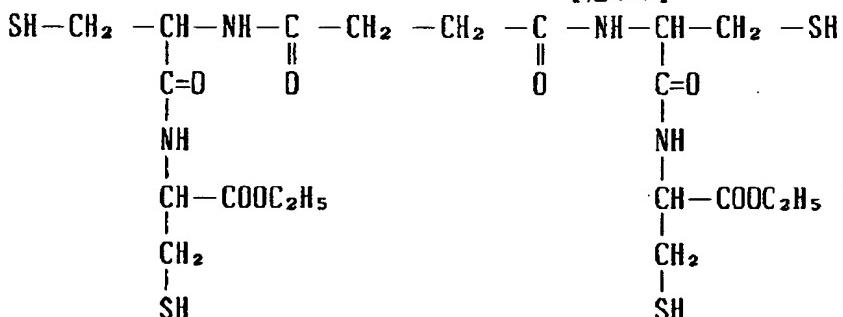
(3)

【0076】



(8)

【0077】



(9)

【0078】実施例11

生体組織の接着評価(Ex vivo)

本発明組成物の接着特性をウサギの筋肉組織(背肉)に測定した。組織は最大で48時間、生理的食塩水中に4℃で保持した後、ウサギの組織を電動ナイフによって繊維方向に切断(切断片の厚さ: $2.5 \pm 0.5\text{mm}$)し、切断片から $25\text{mm} \times 25\text{mm}$ の正方形断片を切り出した。引張り試験は通常の引張り装置、例えば100Nの力のセンサーを備えたアダメルローマジ(AdameL Lhomargy)のDY34型の

引張り装置で行った。この引張り装置では力-移動距離曲線が得られ、また、最大剥離力(F_{max})とヤング(Young)係数が得られる。使われたエネルギーは曲線の下の面積から計算した。試験では、シアノアクリル系接着剤(例えば、商品名「ロクタイト スーパーグリュ(Loc tite superglue)」で市販、液体またはゲル)によって2つのウサギの組織サンプルをそれより寸法の大きな不活性な剛性のあるガラスまたはボール紙の支持体に固定し、4Nの圧力を加えて3分後に測定した。

【0079】用いた組成物は実施例3のポリマー(2)の溶液(濃度20~25%)で、サンプル当たり $100\mu l$ 用いた。別のサンプルでは溶液ではなく粉末をウサギの組織に直接塗布した。加圧下に3分間接着した後の接着値(F_{max})は1.5~2Nの範囲であった。この値は線維素をベースとする従来の生物接着剤の値1.5~2.5Nと同じである。ポリアクリル酸、アルギン酸ナトリウムのような市販のカルボキシルポリマーを用いて同じ試験を行って得られた接着力はこれより低い($F_{max} < 1 N$ 、接着エネルギー<1J)。

【0080】実施例12

マルチ-SH化合物

マルチ-SH化合物(-COOH形)、すなわち実施例4、5、8、9および10の化合物(3)、(4)と(5)、(6)、(7)、(8)、(9)で試験を実施した。サンプルの組織をヨウ素ハイドロアルコール溶液に予め浸した後、上記組成物をサンプル当たり $100\mu l$ の割合の水溶液で塗布した。測定された剥離強度は1.12~3.46Nの範囲で、平均は $2.04 \pm 0.62 N$ である。この値は線維素をベースにした従来の接着剤に匹敵し、平均ではそれを上回っている。また、曲線の下の面積すなわち使われたエネルギーは線維素系接着剤の良いものよりも大きいか、それに等しかった。1時間接触させた後に行った試験結果から、接着力は時間と共に増大することことが分かった(1時間後の値は3~4Nの範囲)。

【0081】実施例13

水4mlに0.1gのIV型ヒトコラーゲン(イメデックス(I-MEDEX))を溶かした溶液を、不活性雰囲気下でジチオトレイトール(DTT)10mlでpH9で18時間還元する。溶液を透析(3回、8時間)した後、実施例9で調製した「マルチ-SH」型誘導体80mgを添加する。濃縮ソーダを添加して溶液のpHを9とし、35重量%の過酸化水素水 $20\mu l$ を溶液に添加して混合物を部分的還元する。30分後に実施例12に記載の方法でウサギの組織に塗布して反応混合物の接着力を測定した。

4Nの力で3分接触させた後に下記値が得られた:

平均接着力 $1.9 \pm 0.4 N$

接着エネルギー $2.9 \pm 1.2 mJ$

【0082】以下の実施例は生体組織間または生体組織と移植したバイオ材料との間の接着力を測定した実施例である。これらの実施例では、2つの表面を重ね、その少なくとも一方の表面に本発明の組成物および/または酸化剤を、両方の表面が互いに押圧された時に酸化剤が組成物の重合を引き起こすような条件で、塗布または拡散させた。例えば本発明組成物をスプレーするか、両方の表面に本発明組成物を含浸させるか、酸化剤を含んだ本発明の生体吸収性バイオ材料を2つの表面の間に挟むか、本発明のバイオ材料の形の組成物を結合すべき2つの表面の間にを介在させた。

【0083】実施例14

実施例4、5、8、9および10の接着性モノマー(3)、(4)、(5)、(6)、(7)、(8)または(9)(60mg)の溶液 $150\mu l$ をとり、酸化剤溶液、例えばヨウ素溶液または過酸化水素水溶液を含む湿布または圧定布(comresse)上に塗布し、湿布を2つの生体組織の間に置き、数分間圧力を保持したまま湿布の両側の2つの生体組織をコラーゲンで結合させる。湿布はコラーゲンの代わりに例えばアルギン酸塩、ヒアルロン酸または酸化セルロースにしてよい。

【0084】実施例15

形成外科および整形外科での皮膚の接着

筋肉面に酸化剤溶液を塗り、圧定布を用いて過剰な溶液を除去した後、本発明の液体組成物を筋肉面にスプレーして2つの生物組織を結合させる。この実施例は2つの組織を結合状態に保持するための全ての外科治療に応用でき、生体表面の1方または両方に酸化剤溶液または本発明組成物のいずれかを塗布し、その後に組成物または酸化剤溶液をスプレーして組織を結合させることができる。

【0085】実施例16

吻合保護

本発明は血管、内臓、婦人科または泌尿器科の外科手術の際の吻合の保護に使用できる。本発明の接着性モノマー組成物の溶液を吻合表面に噴霧した後に、接着性モノマーを塗布した組織上に酸化剤溶液を含浸させた圧定布または吻合圧迫パッチを取付ける。別の変形例では、接着性モノマーを予め含浸させた圧定布または吻合パッチで吻合を囲み、この材料に酸化剤を噴霧してその材料を組織に接着する。

【0086】実施例17

組織埋め込み

軟質組織または骨を切除して生じた空洞を埋め込むために、実施例9の接着剤で空洞を被覆し、次に、酸化剤溶液で部分的に含浸されたコラーゲンの超微粉サスペンションを塗布して空洞を埋める。変形例では先ず接着性モノマーを含浸したコラーゲンの超微粉のサスペンションまたは溶液で空洞を埋め、次いで、埋めた部分にヨウ素の酸化剤水溶液を注入する。

【0087】実施例18

組織の修復

硬い膜の外科手術で病理組織を切除した後に、切除した組織の代わりに例えばコラーゲンのパッチを置いて新しい組織を形成させる。この場合にはパッチの周りに接着性モノマー組成物を付けた後にパッチを取付け、パッチ上に酸化剤溶液を噴霧して、コラーゲンを接着・密閉する。

【0088】実施例19

組織の保護

粘膜等の内部組織や外部組織を保護するため、または瘢痕形成を向上させるために、組織に酸化剤調製物を含浸

し、過剰な酸化剤溶液を除去した後、接着性モノマ組成物を噴霧する。必要に応じて例えばコラーゲンの保護圧定布をさらに取付ける。

【0089】実施例20

止血方法

心臓血管、腹部または胸郭外科手術、例えば肝切除術等

での大量の出血の場合に、組織の切断面に本発明接着性モノマー溶液を噴霧し、酸化溶液で予め含浸した圧定布を貼り付け、止血が得られるまで圧迫を保持する。あまり大量ではない出血の場合には、接着性モノマーと酸化剤溶液を順次または同時に噴霧・塗布するだけで止血できる。

フロントページの続き

(72)発明者 ジャンニルイ タイヨ

フランス国 69890 ラ トゥール ドウ

サルバニイ リュ デ グルフィエール

1

(72)発明者 ジェローム ティオリエ

フランス国 69009 リヨン ケ ジャイ

ール41